



TRANSCRIPTION DES DÉBATS

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire.

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du code de la sécurité sociale.

- **Audition - Avis économique - ZOLGENSMA dans le traitement des patients atteints d'amyotrophie spinale (SMA) 5q avec une mutation bi-allélique du gène SMN1 et ayant un diagnostic clinique de SMA de type 1, ou dans le traitement des patients atteints de SMA 5q avec une mutation bi-allélique du gène SMN1 et jusqu'à trois copies du gène SMN2 (AVEXIS EU LIMITED) – ECO-EFFI 608**

M. RUSCH.- OK. Très bien. A-t-on le quorum ?

M^{me} FERNANDES, pour la HAS.- Oui, c'est bon.

M. RUSCH.- Je vais céder la parole aux cheffes de projet pour la présentation.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Je crois que l'audition est à 13 heures 45, donc on a 15 minutes pour vous présenter quelques diapositives qu'on a préparées pour vous représenter le contexte dans lequel va se tenir cette audition. Elle concerne le produit ZOLGENSMA, sur lequel on avait eu beaucoup de discussions précédemment dans le traitement de l'amyotrophie spinale chez des patients présymptomatiques, avec une délétion bi-allélique du gène SMN1 et jusqu'à trois copies d'hygiène SMN2.

C'est un dossier pour lequel un chef de service nous a également accompagnées et les rapporteurs, Emmanuelle **Fourneyron** et Fanny Monmousseau, que l'on remercie.

Rapidement quelques éléments de contexte de cette évaluation. C'est un médicament de thérapie innovante. C'est un dossier qui a été déposé dans le contexte d'une réévaluation, présenté comme une réévaluation par le laboratoire dans l'indication des patients présymptomatiques. Toutefois, c'est l'indication que nous n'avions pas vue à la CEESP précédemment. C'est une réévaluation au sens de la commission de transparence, mais pas au sens de la CEESP.

ZOLGENSMA est un traitement qui concerne l'amyotrophie spinale. Je vais peut-être passer la description de la pathologie. Pour la prise en charge des patients qui est décrite, il y a des traitements symptomatiques avec une approche multidisciplinaire et des traitements à visée curative. On peut citer ZOLGENSMA et SPINRAZA dans cette indication.

On vous a proposé de présenter une diapositive sur le contexte de l'évaluation avec la précédente évaluation de ZOLGENSMA, puisque c'est un point sur lequel le laboratoire va revenir tout à l'heure. ZOLGENSMA a déjà été évalué par la CEESP il y a quelque temps. Il y avait l'indication des présymptomatiques, mais pour laquelle il n'y avait pas de données, donc qui n'avait pas été

développé dans le modèle économique à cette époque. Et il y a l'indication des symptomatiques, un dossier pour lequel un RDCR a été estimé à 511 945 euros par année de vie gagnée, par rapport aux meilleurs soins de support sur un horizon temporel de dix ans.

On a repris le *wording* qui était dans ce projet d'avis pour vous donner une idée de ce qui avait été mentionné précédemment. Les résultats de l'analyse coût-utilité n'avaient pas été retenus en raison de la faible robustesse de la qualité de vie disponible. Il avait été rappelé la grande variabilité du RDCR en euros par QALY attestant de l'incertitude majeure concernant la qualité de vie. Par ailleurs, il avait été rappelé que malgré la difficulté, la production de données robustes de qualité de vie était une nécessité pour que l'évaluation de l'efficacité intègre la qualité de vie essentielle pour des patients atteints de SMA pour lesquels un handicap moteur très sévère persiste. Un dernier point qui était également mentionné dans le dossier, c'était que bien que l'analyse de référence en année de vie soit acceptable étant donné l'absence de la qualité de vie robuste, elle ne permet pas de rendre compte de l'effet de ZOLGENSMA sur l'évolution du handicap des enfants atteints de SMA sur le long terme.

C'était pour vous donner l'aperçu de l'avis qui sera re-mentionné tout à l'heure.

Lors de la précédente commission, voici les différentes conclusions qui avaient été présentées. Sur l'analyse de l'efficacité, d'un point de vue conformité méthodologique, sept réserves importantes ont été proposées et quatre réserves mineures. Les RDCR de SPINRAZA versus ZOLGENSMA n'étaient pas retenus par la CEESP, en raison d'une incertitude globale majeure qui était développée sur quatre points : sur la qualité de vie ; sur l'incertitude sur la modélisation de l'histoire naturelle de la pathologie et le maintien de l'effet de traitement à long terme ; l'incertitude sur l'efficacité relative entre SPINRAZA et ZOLGENSMA, c'était une comparaison indirecte qui avait été proposée entre ces deux traitements et dont les limites méthodologiques avaient été décrites précédemment ; et l'incertitude sur la durée de traitement de SPINRAZA et la possibilité de traitement ultérieur. Voici les quatre éléments qui avaient été décrits dans la conclusion. Un impact budgétaire avait été proposé comme validé avec deux réserves importantes et trois réserves mineures.

L'objet de l'audition aujourd'hui porte sur trois points principaux. Le laboratoire souhaite demander la levée de l'incertitude globale majeure de ce dossier ; de ne pas qualifier l'analyse coût-utilité comme une analyse complémentaire, puisque c'est ce qui avait été proposé dans la présentation du projet de l'avis économique ; et une demande de requalification de deux réserves importantes en réserves mineures.

Je passe la parole à l'autre cheffe de projet, qui va vous détailler un peu plus ces éléments.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Dans un premier temps, on va vous rappeler rapidement l'analyse de l'efficience proposée par l'industriel. Tout d'abord, sur les choix structurants, on avait un objectif d'évaluer l'efficience de ZOLGENSMA par rapport aux stratégies thérapeutiques cliniquement pertinentes dans l'indication. En termes de choix structurants, le type d'analyse proposée par l'industriel était une analyse coût-efficacité en analyse de référence, complétée par une analyse coût-utilité. Cette analyse était conduite dans une perspective restreinte au système de santé, sur un horizon temporel de dix ans, avec un taux d'actualisation de 2,5 %. La population d'analyse correspondait aux patients présymptomatiques pour lesquels on avait deux sous-populations de patients selon le nombre de copies du gène SMN2, deux ou trois. Les options comparées étaient ZOLGENSMA et le comparateur SPINRAZA.

Toujours dans l'analyse proposée par l'industriel concernant l'estimation des utilités, il était mentionné dans le dossier qu'aucune donnée n'avait pu être collectée au cours de l'essai clinique SPRINT. Par conséquent, ils avaient conduit une revue systématique de la littérature permettant d'identifier plusieurs sources de données pour estimer des scores d'utilité pour ces patients. L'étude qui a été retenue est l'étude McMillan, qui définit le fardeau de la SMA au Canada. Les scores d'utilité rapportés étaient estimés à partir de données collectées auprès de patients et auprès d'aidants.

Les scores d'utilité intégrés étaient des scores d'utilité indépendamment du traitement reçu par état de santé et en fonction de l'âge des patients. Étant donné les données collectées dans la littérature pour obtenir des scores d'utilité pour chaque état de santé, il était proposé de faire des approximations des états de santé par les différents types de SMA. Ce point avait d'ailleurs fait l'objet d'une analyse critique dans la structure du modèle, puisque l'on avait plusieurs hypothèses différentes selon le type de données collectées : qualité de vie, données à long terme et coûts. Enfin, les désutilités liées aux événements indésirables n'étaient pas retenues dans l'analyse de référence. En termes d'analyse de sensibilité, concernant l'estimation des scores d'utilité, on testait différentes sources alternatives qui entraînaient des variations négligeables de QALY, mais qui, pour la plupart d'entre elles, entraînaient une modification des conclusions allant d'une dominance à des RDCR versus SPINRAZA de plusieurs millions.

Concernant également la présentation des résultats proposés par l'industriel, vous avez un tableau récapitulatif sur la diapositive qui montre que des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes étaient conduites pour les analyses coût-utilité dans les deux cohortes de patients. Cependant, ces analyses déterministes et probabilistes n'étaient pas disponibles pour la

cohorte des patients ayant deux copies du gène. Il n'y avait également pas d'analyse probabiliste pour la cohorte de patients avec trois copies du gène.

Enfin, nous proposons de vous présenter rapidement l'analyse que nous avons proposée avant l'audition. Concernant le type d'analyse, il nous semblait que ce type d'analyse n'était pas explicitement présenté et justifié par l'industriel. C'était confus et plusieurs éléments prêtaient à confusion, que ce soit dans la présentation des résultats, que ce soit dans le type d'analyse tel que décrit et justifié par l'industriel, ou encore par rapport aux données de qualité de vie qui étaient présentées dans le dossier, où il semblait que l'industriel lui-même discréditait ses données en expliquant qu'elles semblaient peu robustes.

Au regard de l'ensemble de ces éléments, nous avons proposé, dans le projet d'avis, de considérer l'analyse de coût-efficacité comme l'analyse de référence telle que revendiquée par l'industriel et de considérer l'analyse coût-utilité comme une analyse complémentaire. Par conséquent, de ce choix a découlé la proposition d'une réserve importante sur le type d'analyse, puisqu'en effet, la maladie a un impact fort sur la qualité de vie. De plus, l'absence de données de qualité de vie avait déjà été relevée dans les précédents avis, comme vous l'a montré l'autre cheffe de projet. Enfin, le critère des résultats en année de vie semblait discutable, au-delà du fait que peu de différences étaient mises en évidence entre les deux traitements. Ce choix semblait discutable dans la pathologie.

Le fait que ce soit également une analyse coût-utilité engendrait l'absence de réserve sur l'estimation des scores d'utilité.

Enfin, pour la présentation des résultats, nous avons proposé de présenter les résultats de l'analyse de référence, à savoir de l'analyse coût-efficacité, et de présenter les résultats de l'analyse coût-utilité en annexe.

On a fait le tour, je pense, des principaux éléments qu'on voulait présenter avant l'audition.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- L'industriel revient sur le point de l'analyse coût-utilité en annexe, dans la mesure où il considère que ce n'est pas une analyse complémentaire. On rediscutera peut-être post-audition le fait de ne pas considérer cette analyse coût-utilité comme complémentaire, ce que cela implique comme modifications potentielles dans le projet d'avis que l'on discutera avec vous tout à l'heure.

M. RUSCH.- Merci beaucoup. Effectivement, ce sera un point à reprendre tout à l'heure, sachant que le projet d'avis avant l'audition était basé sur cette approche coûts-efficacité comme

référence et que s'il fallait changer au regard de ce que souhaite l'industriel après l'audition, si c'était notre choix, il faudrait de ce fait changer certainement la structuration en partie de l'avis après audition. Mais c'est pour tout à l'heure.

Il nous reste deux minutes, sauf s'il y a des questions, peut-être pouvons-nous commencer à nous déporter sur l'autre lien. Fanny a levé la main.

M^{me} MONMOUSSEAU.- Je voulais rajouter juste un point. Je trouve que c'est vraiment une discussion difficile parce que cela oblige à se poser la question de ce qu'on appelle une analyse de référence et une analyse principale et une analyse complémentaire. J'ai dû reprendre le guide méthodologique pour vraiment refaire le point. En analyse complémentaire, ce sont les analyses en sous-population qui sont exploratoires, les études de qualité de vie, l'évaluation de la santé des aidants, les PROMS, l'analyse coûts bénéfices ou l'estimation des coûts indirects. L'analyse de référence comprend : l'analyse principale, les éventuelles analyses en sous-population non exploratoires et l'analyse de sensibilité.

C'est peut-être le terme analyse complémentaire qui a été mal employé par le laboratoire et que finalement, ça rentre dans le cadre de l'analyse principale. C'est juste que comme il a considéré qu'il n'était pas l'ACU en analyse de référence et qu'il privilégiait l'analyse coût-efficacité uniquement, on est perturbé parce qu'il a finalement tout de même ajouté une ACU. Alors que s'il était resté logique, il aurait dû s'en tenir à faire qu'un ACE. Mais il a tout de même fait une ACU, probablement aussi pour montrer qu'il avait des résultats favorables tout de même quand il faisait l'ACU.

C'est là où l'évaluation est compliquée, parce qu'on a un peu l'impression qu'il y a un flou sur les termes. Il y a des confusions et des contradictions.

M. RUSCH.- On partage tout à fait cette question sémantique, mais qui a un impact important et qui nous permettra peut-être de refaire le point tout à l'heure sur ces différents termes utilisés. Le temps imparti s'approche, on va auditionner ces personnes. Si Fanny Monmousseau ou également Emmanuelle Fourneyron vous souhaitez interroger ou poser quelques questions à l'industriel, n'hésitez pas en fonction de vos éléments. Il faut partager cette difficulté sémantique dans l'audition qui va arriver.

Peut-être, si on en est tous d'accord, vu que l'heure est arrivée, je vous propose de nous basculer sur l'autre lien. C'est sur le même mail, mais c'est sur le lien qui était juste en dessous. A tout de suite.

(Guillaume Leiba, Laetitia Rey rejoignent la séance.)

M. RUSCH.- Bonjour à toutes les personnes qui nous rejoignent. On va attendre quelques instants que l'ensemble des membres de la CEESP nous ait rejoints. Du côté du laboratoire, toutes les personnes sont-elles présentes ?

M. LEIBA.- Oui.

M. RUSCH.- Très bien. J'en profite peut-être pour me présenter. Emmanuel Rusch, médecin de santé publique, professeur de santé publique et vice-président de la CEESP. Je vous présente les excuses du Professeur Jean-Yves Grall, qui ne peut pas être avec nous, mais l'ensemble de la CEESP est bien présente pour vous écouter et pour échanger avec vous. Je vais juste demander à Alexandre ou à Samantha, si a priori, nous sommes à peu près tous revenus sur ce lien.

M^{me} FERNANDES, pour la HAS.- Oui, cela à l'air d'être bon.

M. RUSCH.- Très bien. Monsieur Leiba et Madame Rey, je vous cède la parole, si vous en êtes d'accord.

M. LEIBA.- Avec plaisir. Messieurs les Vice-Présidents, Mesdames et Messieurs les membres de la commission, nous vous remercions de nous accueillir aujourd'hui en audition pour nous laisser l'occasion d'échanger sur les conclusions de votre avis provisoire sur l'évaluation médico-économique de notre spécialité ZOLGENSMA, thérapie génique indiquée dans le traitement de l'amyotrophie spinale, et plus spécifiquement pour la sous-population des patients présymptomatiques.

Je suis Guillaume Leiba, directeur accès au marché prix pour le laboratoire Novartis gene therapies, et je suis accompagné aujourd'hui de Laetitia Rey, consultante activité médico-économique chez IQVIA France.

Après un bref rappel du contexte et de nos objectifs pour cette audition, nous clarifierons le statut de l'analyse coût-utilité que nous avons présentée dans notre dossier. Puis, nous souhaitons revenir sur certains éléments que vous avez mis en avant pour la qualification de l'incertitude globale majeure, avant de conclure et de vous laisser la parole.

En ce qui concerne le contexte, ZOLGENSMA a fait l'objet d'une primo-inscription en 2020 auprès de la Commission de la transparence et de votre commission, qui a abouti à un avis CT attribuant en SMR important à la quasi-totalité de la population de l'AMM, à l'exception des patients atteints de SMA de type 3. Ce SMR a été associé à deux niveaux d'ASMR : III pour les patients de type 1 et

les présymptomatiques jusqu'à deux copies, et V pour les patients de type 2 et les présymptomatiques avec trois copies.

L'avis CEESP a quant à lui validé les modèles d'efficience et d'impact budgétaire pour la seule sous-population des types 1, seule sous-population à l'époque à avoir des données cliniques assez robustes pour cette analyse.

La commission de la transparence nous avait demandé de revenir pour une réévaluation lorsque nous serions capables de présenter les résultats finaux des études chez les patients présymptomatiques, ce qui nous a donné l'opportunité de vous soumettre les données de ces mêmes patients, que vous aviez regretté de ne pas avoir pu évaluer lors de la primo-inscription. L'issue de cette réévaluation au niveau de la commission de la transparence a été une amélioration du niveau d'ASMR à III pour les patients présymptomatiques avec trois copies, mais malheureusement de l'attribution d'une incertitude globale majeure pour l'ensemble des patients présymptomatiques, dans votre avis, pour l'instant provisoire. C'est ce qui nous amène aux objectifs de cette audition.

Tout d'abord, comme je le disais, clarifier le choix de présentation de l'analyse coût-utilité accompagnant l'analyse coût-efficacité en analyse de référence, ce qui justifie la présentation conjointe des résultats dans les conclusions de votre avis, et la requalification de deux réserves importantes faisant partie des éléments que vous avez mis en avant pour la qualification de l'incertitude globale majeure. Mais au-delà de ces objectifs, il nous paraissait important de pouvoir vous rappeler la difficulté de produire un dossier aussi robuste que possible, dans le cadre des maladies rares telles que la SMA.

Nous sommes d'accord avec vous pour conclure qu'il y a une incertitude dans les analyses que nous vous avons proposées, mais que nous avons, tant que faire se peut, suivi vos recommandations issues du premier dossier, ainsi que de la rencontre pré-dépôt avec les équipes du SEM. Il nous semblait qu'en prenant les grandes hypothèses structurantes du premier dossier, en y appliquant des données cliniques avec un suivi plus long et des résultats d'efficacité bien meilleurs, nous obtiendrions un avis au minimum similaire. Nous espérons pouvoir vous convaincre de revoir votre avis en fonction des éléments que nous allons vous présenter.

Je vais laisser maintenant la parole à Laetitia pour le point sur l'analyse coût-utilité.

M^{me} REY. - Merci Guillaume. Pour répondre à ces objectifs, nous allons tout d'abord aborder le sujet de l'analyse coût-utilité. Comme Guillaume vient de le présenter, le dossier s'inscrivait dans le cadre d'une réévaluation. Une cohérence était attendue entre les différents dossiers, d'autant

plus que les situations étaient similaires. En effet, la collecte de données d'utilité était rendue difficile, voire impossible dans la population d'analyses, notamment du fait de la rareté de la pathologie du très jeune âge, des patients qui ont moins de deux mois au moment de l'initiation du traitement étant présymptomatique et de l'absence de consensus méthodologique entre les publications et les experts qui auraient permis d'avoir une méthode spécifique pour cette collecte.

Les recommandations nationales et internationales reconnaissent ce manque de méthode et l'incertitude associée à cette collecte. Elles suggèrent notamment l'utilisation de données de la littérature actuelle.

Dans ce contexte et dans un objectif de pouvoir prendre en compte les commentaires que la CEESP avait émis sur l'intérêt d'une production d'une analyse coût-utilité, dans le premier dossier, une recherche a été effectuée, qui permettrait d'identifier de nouvelles sources de données suffisamment robustes pour être utilisées et mener une analyse coût-utilité. Cette recherche a permis d'identifier la publication McMillan de 2021, qui a été jugée robuste puisque c'était une publication récente avec des effectifs importants et qui utilisaient le questionnaire EQ-5D-5L recommandé par la HAS.

Cependant, les valeurs retrouvées dans cette publication étaient valorisées en préférence canadienne et non pas française, ce qui présente une limite.

Ainsi, afin de rester cohérente avec le premier dossier pour lequel le type d'analyse avait été accepté, l'analyse coût-efficacité a été privilégiée pour permettre de tenir compte des limites associées à la source de données McMillan. Ce choix avait été questionné lors de la rencontre pré-dépôt et avait été jugé cohérent du fait de la difficulté de collecte, et n'a également pas fait l'objet de questions lors de l'échange technique.

De plus, selon le guide méthodologique de la HAS, le choix du type d'analyse doit dépendre du niveau d'impact de la qualité de vie sur les patients dans la pathologie, mais peut également prendre en compte la disponibilité de données robustes qui permettraient de répondre à l'ensemble des exigences méthodologiques attendues pour mener les analyses.

En considérant ces éléments, l'analyse coût-utilité qui a été menée à partir des données de la publication McMillan a été intégrée au dossier, en association à l'analyse coût-efficacité, au sein de l'analyse de référence. L'ensemble des données et des résultats relatifs à cette analyse étaient disponibles dans le dossier, y compris les résultats portant sur l'exploration de l'incertitude,

comme cela peut être habituellement fait lorsqu'on présente une analyse coût-efficacité en association analyse coût-utilité.

En considérant l'ensemble de ces éléments et le fait que cette analyse coût-utilité a été menée de manière à pouvoir répondre à la demande de la CEESP du premier dossier, et que l'ensemble des éléments a été présenté de manière conjointe dans le dossier, nous demandons une modification du projet d'avis qui permettrait la présentation de l'ensemble des résultats dans la partie conclusion et dans la partie résultats de l'avis.

Pour passer maintenant à la deuxième partie de l'objectif, nous allons parler de l'incertitude globale majeure. Comme l'a souligné Guillaume, il est vrai qu'il existe une incertitude importante associée au dossier, qui ne peut pas être négligée, mais celle-ci est directement liée à la pathologie, qui est très rare et survenant chez des patients très jeunes, ainsi qu'aux données cliniques qui pouvaient être disponibles. Selon le projet d'avis, cette incertitude est quantifiée de globale majeure par la CEESP, notamment par un faisceau de quatre éléments qui font également l'objet de réserves importantes. : l'absence de prise en compte de la qualité de vie en analyse de référence, point pour lequel nous demandons une requalification du niveau de réserve ; l'incertitude sur la modélisation de l'histoire naturelle et le maintien d'effet traitement ; ainsi que l'incertitude sur l'estimation de l'efficacité relative, points pour lesquels nous ne contestons pas l'incertitude qui est apportée et que nous ne discuterons pas dans le cadre de cette audition ; enfin, l'incertitude sur la durée de traitement et les traitements ultérieurs, pour lesquels nous souhaitons également demander une requalification du niveau de réserve.

A propos de la première réserve importante qui porte sur la prise en compte de la qualité de vie en analyse de référence, nous avons déjà discuté de l'ensemble de ces éléments précédemment lors de la partie sur l'analyse coût-utilité, et notamment la réponse à la demande de la CEESP sur l'intérêt d'une analyse coût-utilité. La recherche qui a été menée pour permettre d'identifier une source de données suffisamment robuste pour être utilisée dans le dossier et mener cette analyse coût-utilité malgré ses limites, la présentation de cette analyse dans le dossier en association, à l'analyse coût-efficacité au sein de l'analyse de référence, et la cohérence avec le précédent dossier et les différents échanges avec la commission, notamment lors de la rencontre pré-dépôt et de l'échange technique.

Ainsi, au vu de ces éléments et de l'effort de Novartis de produire une analyse coût-utilité basée sur les meilleures données disponibles à date, malgré les contraintes retrouvées dans la pathologie, nous demandons une requalification du niveau de réserve importante en réserve

mineure puisque selon nous, la qualité de vie a bien été prise en compte au sein de l'analyse de référence.

A propos maintenant de la durée de traitement de SPINRAZA et de la possibilité de traitement ultérieur. En ce qui concerne la durée de traitement de SPINRAZA, aucun arrêt de traitement n'a été intégré en analyse de référence, de manière à rester conforme avec l'essai clinique du traitement, pour lequel aucun arrêt de traitement n'avait été observé.

Cependant, deux analyses de sensibilité ont été ajoutées au dossier pour permettre de modéliser ces arrêts de traitement et elles avaient un impact sur les coûts, mais pas sur les conclusions associées aux résultats. Enfin, concernant la possibilité de traitement ultérieur, plusieurs possibilités pourraient être envisagées, en théorie, que les patients aient précédemment reçu du SPINRAZA ou du ZOLGENSMA.

Tout d'abord, concernant le retraitement par ZOLGENSMA, celui-ci n'est pas envisagé selon le RCP, puisqu'il est contradictoire avec le mécanisme d'action du produit. Enfin, par rapport aux traitements ultérieurs, dans le cas de SPINRAZA tout d'abord, certains patients dans le registre RESTORE ont pu être traités avec du ZOLGENSMA, après un traitement par SPINRAZA. Mais dans le cas de ZOLGENSMA, les éventuels traitements ultérieurs qui pourraient être reçus par les patients ne peuvent pas être documentés en absence de données cliniques, qui permettraient d'une part de confirmer leur plausibilité et d'autre part, de définir les conditions de traitement.

Ce sujet n'avait d'ailleurs pas été soulevé par les experts cliniciens spécialistes de la pathologie, qui avaient été contactés dans le cadre du comité scientifique. Aucune analyse de sensibilité n'a été intégrée pour les traitements ultérieurs. Ces analyses auraient été considérées peu informatives, au vu notamment du manque de données, des hypothèses fortes qui auraient été nécessaires et de l'intégration de ces analyses dans les deux bras.

L'objectif était également d'éviter d'ajouter de l'incertitude au dossier, en utilisant des hypothèses nous semblant infondées, par exemple pour définir le moment de passage au traitement ultérieur pour les patients ou encore les durées de traitement.

En considérant l'ensemble de ces éléments, nous demandons une requalification du niveau de réserve importante portant sur la possibilité de traitement ultérieur en réserve mineure.

Finalement, la requalification du niveau des deux réserves importantes en réserve mineure entraînerait une modification du faisceau d'éléments entrants en jeu dans la qualification de l'incertitude globale, ces éléments restant en nombre de deux et étant présentés sur la

diapositive, apportent une incertitude non contestée dans le dossier. Cependant, dans un cadre de maladies rares et de données limitées, l'ensemble des éléments qui ont été discutés précédemment nous paraît légitimer une demande de requalification de l'incertitude globale majeure en incertitude forte.

Je laisse maintenant la parole à Guillaume pour conclure.

M. LEIBA.- Merci Laetitia. En conclusion, notre objectif était de construire un dossier répondant à vos exigences, en s'appuyant sur l'expérience du premier dossier par souci de cohérence, tout en l'améliorant, afin de pouvoir exploiter vos conclusions sur l'efficience. Encore une fois, nous sommes conscients des limites de notre dossier et donc de l'incertitude qu'elles génèrent. Sans en faire une excuse, le statut de médicament orphelin dans une maladie rare pédiatrique implique forcément un manque de données, qu'elles soient épidémiologiques, ou cliniques d'ailleurs. Nous avons tenté de le mitiger, que ce soit par des proxys de sources de données ou par le biais d'analyses de sensibilité.

De plus, nous avons capitalisé sur les choix méthodologiques que vous aviez validés dans le dossier de primo-inscription et suivi vos recommandations pour associer l'analyse coût-utilité à l'analyse coût-efficacité dans l'analyse principale. Nous avons fourni par ailleurs des données comparatives versus le comparateur actif de référence. A ce titre, nous considérons que nous avons amélioré la qualité de notre dossier par rapport à celui de la primo-inscription.

Nous souhaitons donc *a minima* que l'analyse coût-utilité soit présentée dans votre avis pour que notre travail y soit fidèlement retranscrit, mais surtout que l'incertitude globale majeure soit requalifiée en importante ou forte au vu des efforts fournis pour que notre analyse soit exploitable.

En effet, nous avons à cœur de produire un dossier qui aboutisse à un avis permettant d'éclairer les décideurs publics. Notre volonté est que vous puissiez préciser dans vos conclusions les conditions à réunir pour améliorer l'efficience, et ainsi, indiquer comment mitiger l'incertitude et influencer le contrat de gestion de cette incertitude que propose la nouvelle loi de tarification des médicaments à thérapie innovante. Votre avis contiendrait alors les déterminants nécessaires à l'étape suivante, nouvellement définie par le fameux article 54.

Il est mentionné dans votre doctrine que dans un contexte de développement compliqué tel que le nôtre pour une maladie rare, vous seriez amenés à adapter la présentation des résultats et la discussion de l'incertitude afin de faciliter l'utilisation de votre avis par le décideur public. C'est exactement ce que nous vous demandons aujourd'hui.

Je vous remercie pour votre attention et nous sommes à votre disposition pour répondre à toutes questions.

M. RUSCH.- Merci beaucoup pour votre présentation, Monsieur Leiba, Madame Rey, qui est par ailleurs une présentation tout à fait claire et structurée sur les différents points. Je vous en remercie. Nous avons bien conscience effectivement du caractère innovant. On a bien conscience de l'aspect maladie orpheline, maladie rare. On a aussi conscience peut-être de l'ambiguïté qu'il y a eu dans l'usage des termes au cours des échanges que nous avons pu avoir, et que vous avez pu avoir avec le service de la Haute autorité de santé.

Effectivement, l'analyse qui a été faite par la HAS a plutôt été une analyse qui prenait comme point de départ l'aspect coût-efficacité, plutôt que coût-utilité, mais c'était aussi en lien peut-être avec une sémantique qui a été utilisée dans les échanges, et qui a pu entraîner une forme d'ambiguïté.

Je voulais revenir vers les services de la Haute autorité de santé pour être bien sûr d'être au clair sur les références que vous avez évoquées. Quand on évoque le premier dossier, pour être sûr de ne pas me tromper dans l'historique du dossier, dans sa globalité, du côté de la HAS, pouvez-vous juste m'éclairer sur ce qu'on appelle le premier dossier ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Oui. ZOLGENSMA a déjà été évaluée par la CEESP avec un avis économique. Je crois que c'était 2021, dans l'indication des symptômes.

M. RUSCH.- D'accord 2020.

Un intervenant.- Décembre 2020, pour être tout à fait précis.

M. RUSCH.- Merci de cette précision. Du côté du SEM ou peut-être des rapporteurs, y a-t-il des remarques, des questionnements ou des autres membres de la CEESP ? Un chef de projet a levé la main.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour, merci de votre présentation. J'ai une remarque et peut-être aussi une question, mais qui demande une réponse aussi brève. Dans le guide de l'évaluation de la HAS, quand on parle des méthodes retenues pour l'évaluation, on dit clairement deux choses. Je peux vous donner aussi le numéro de page. Page 19, on dit clairement que « si la qualité de vie liée à la santé est une conséquence importante de l'analyse de référence », ce qui est le cas ici, « et de type coût-utilité, le résultat de santé évalué et la durée de vie pondérée, l'analyse coût-utilité est systématiquement accompagnée d'une analyse coût-efficacité. » C'est la règle

parce que *de facto*, on calcule le coût-utilité en fonction du coût-efficacité, sinon on ne peut pas faire autrement. On le dit clairement.

Vous, vous avez privilégié dans votre dossier initial, sauf erreur de ma part, et de notre part aussi, l'analyse coût-efficacité, après on peut jouer sur les mots, accompagné, ou vous avez ajouté, ou vous avez un autre verbe équivalent, une analyse de coût-utilité.

Or nous, dans le guide, on ne dit jamais une analyse de coût-efficacité accompagnée par une analyse coût-utilité. Pourquoi ? Parce que si on pense que l'enjeu n'est pas un enjeu qui touche l'impact, qui touche la qualité de vie, nous n'allons pas essayer de demander d'autres analyses sur des critères moins performants et moins pertinents. Le fait de dire dans votre dossier initial, nous avons privilégié coût-efficacité accompagné par une analyse coût-utilité, sauf erreur de ma part, dans la page 19 et dans notre pratique méthodologique, vous allez me dire tout à l'heure s'il y a quelque chose qui est contraire, on n'a pas ce contexte, l'analyse coût-efficacité accompagnée par une analyse coût-utilité.

Ce qui s'est passé, c'est que dans votre formulation initiale du rapport, vous avez privilégié l'analyse coût-efficacité, parce que vous l'avez déjà bien mentionné tout à l'heure dans votre présentation, avec beaucoup de clarté et de propos structurés, comme le disait Monsieur le Vice-Président de la CEESP. Là, le choix structurant comme la qualité de vie est un facteur important, cela doit être l'analyse coût-utilité. Le fait de revenir et de dire en prenant en compte l'analyse coût-utilité dans une référence, oui, théoriquement, c'est ce que l'on veut, c'est ce que l'on pense. Sauf que vous avez privilégié l'analyse coût-efficacité, et on vous a dit, selon nos recommandations sur les choix structurants, l'analyse coût-utilité doit être privilégiée, quelles que soient les limites et les problèmes que vous avez énumérés et que nous avons préalablement énumérés.

A ce propos, ma question est brève, où avez-vous eu la mention on présente une analyse coût-efficacité accompagnée par une analyse coût-utilité, on aimerait bien avoir cette source d'information. Deuxièmement, pour l'analyse coût-utilité, si elle n'a pas été mentionnée dans l'analyse de référence, comme je le disais, c'est qu'il y avait une ambiguïté dans la présentation qui était à l'origine d'une réserve importante sur le type d'analyse. C'est un choix structurant évident. J'aimerais bien savoir quelle est votre justification de la phrase ou de la mention coût-efficacité que vous avez privilégiée accompagnée par une analyse coût-utilité, étant donné ce que je vous ai lu dans la page 19 du guide de la HAS. Merci.

M. RUSCH. - Je vous laisse peut-être répondre sur cette première question.

M^{me} REY.- Tout à fait. Alors effectivement, il s'agit d'une distinction de *wording*. Le terme exact d'analyse coût-utilité accompagnée d'analyse coût-efficacité n'est effectivement pas mentionné dans le guide méthodologique, mais c'était un terme qui était plus spécifique à notre dossier, étant donné le contexte particulier de difficultés de collecte et des limites associées à la source de données qui a pu être retenue. On voulait pouvoir préciser que cette analyse était au sein de l'analyse de référence, en utilisant ce terme d'accompagnant l'analyse coût-efficacité, puisqu'au vu des limites retrouvées et de la difficulté d'utilisation des différents *proxys*, le très jeune âge des patients et la rareté de la pathologie, l'analyse coût-efficacité nous semblait être plus pertinente à privilégier dans l'interprétation des résultats, mais l'analyse coût-utilité a été présentée de manière tout aussi importante dans le dossier et a été interprétée de la même manière également. Les deux analyses ont vraiment été présentées dans le dossier de manière conjointe et au même niveau. Ce terme était juste une mention de vocabulaire pour pouvoir présenter ces deux analyses dans l'analyse de référence.

Un chef de projet, pour la HAS.- Merci de votre réponse, mais vous ne répondez pas à la question que j'ai posée. Ce que je disais, c'est qu'on n'a jamais dit. On a des choix structurants, on peut toujours utiliser le *wording*, les interprétations, sinon on s'en sort plus, si nous, en tant qu'autorité, on ne propose pas des choses qui sont claires. Or les choses sont claires. Je vous ai dit, nous proposons dans la page 19, quand la qualité de vie est l'enjeu principal, l'analyse coût-utilité est systématiquement accompagnée d'une analyse coût-efficacité, parce que c'est d'office.

La question : on n'a jamais dit que : quand on pense que la qualité de vie est un enjeu principal pour interpréter, cependant, on fait une analyse coût-efficacité accompagnée. Ce n'est pas le guide, ce ne sont pas les bonnes recommandations méthodologiques. Vous avez peut-être raison, je n'en sais rien, de privilégier l'analyse. Vous êtes bien sûr libre, mais ce n'est pas conforme à ce qu'on dit dans le paragraphe : « les deux méthodes retenues par la HAS sont l'analyse coût-efficacité et l'analyse coût-utilité. »

Je peux donner la réponse : nous n'avons pas de mention méthodologique précise qui dit : dans certains cas, si on pense que maladies rares et ainsi de suite, il y a d'autres cas de maladies innovantes de MTI, si on pense que c'est l'analyse coût-efficacité... Non, on ne l'a pas dit. On n'a pas dit une analyse coût-efficacité qui sera accompagnée. Dans votre rapport initial, vous avez privilégié l'analyse coût-efficacité, que vous avez bien précisée, mais cela ne coïncide pas avec nos recommandations méthodologiques, et avec quelque chose qui ne se trouve pas dans le guide. Je vous remercie.

M^{me} REY.- Si je peux juste me permettre de réagir sur ce point, nous sommes tout à fait d'accord avec la différence avec le guide et ce qui est mentionné. Le point le plus important pour nous ici, c'était surtout de pouvoir préciser le fait que cette analyse coût-utilité n'était pas une analyse complémentaire, comme ce qui peut être précisé dans le projet d'avis. Ce que l'on va retrouver dans le rapport technique qui peut être présenté comme une analyse complémentaire, va vraiment être l'ensemble de l'analyse et des résultats qui sont présentés de manière distincte et différente dans une partie spécifique dans ce rapport. Or dans le cadre de ce dossier, les deux analyses ont été présentées de manière conjointe. C'est surtout ce point que l'on voulait souligner.

M. RUSCH.- Y a-t-il d'autres demandes de prise de parole ou pas ? Je vois Monsieur Driss Berdaï.

M. BERDAÏ.- Merci pour cette opportunité d'interaction directe. Je me pose plus une question clinique, mais qui a un impact en termes médico-économiques et une question de principe. Par rapport aux dernières données échangées avec la HAS, j'imagine, en échange technique, et j'ai bien noté par ailleurs une évaluation en commission de transparence qui date de mai dernier. Il s'agit de pathologies pour lesquelles effectivement, comme vous le disiez très justement, l'évaluation clinique est compliquée, pour lesquelles il y a un suivi mis en place pour pouvoir capturer, dans la mesure du possible, un certain nombre d'évènements. Ces évènements peuvent avoir un impact en termes notamment de désutilité, et je vise particulièrement les effets indésirables.

Je voulais savoir si vous aviez des éléments nouveaux à porter à notre connaissance sur cet aspect, notamment sur ce que j'ai noté : l'hépatotoxicité, ou les MTA, les microangiopathies thrombotiques. Y a-t-il une quelconque nouvelle information clinique à nous apporter, par rapport aux derniers échanges qui éventuellement auraient un impact en termes d'évaluation médico-économique, notamment par rapport aux éléments de désutilité ?

M. LEIBA.- Merci pour cette question. Il nous a toujours été bien dit de faire attention à ne pas amener de nouvelles données durant les auditions. Néanmoins, en termes de données de *safety* et les dernières informations que nous avons pu transmettre à la HAS, c'est le dernier PSUR, le dernier rapport périodique de surveillance de la *safety* du produit, dans lequel nous n'avons pas observé de nouveaux effets indésirables particuliers.

Les MTA et les effets hépatiques sont toujours surveillés. On voit une diminution de l'incidence des MTA, un maintien des évènements hépatiques. Il y a tout de même un évènement qui est important à apporter à votre connaissance, c'est qu'il y a eu une modification très récente du RCP

de ZOLGENSMA qui a intégré le risque théorique de tumorigénicité, qui est présent dans plusieurs RCP de thérapie génique, en particulier aux Etats-Unis. Comme c'est une discussion qui a été initiée là-bas, le laboratoire a décidé de prendre les devants et de demander à l'EMA si on pouvait rajouter ce risque théorique aussi dans notre RCP. Ce risque a été entériné par décision du PRAC mi-octobre, si ma mémoire est bonne.

M. BERDAÏ.- Merci pour cette nouvelle information. Ma question se posait en général, quel que soit l'impact sur le dossier, et la procédure applicable sur les nouvelles données, ou non applicables sur les nouvelles données. Merci.

M. RUSCH.- Je vous remercie de ces éléments de réponse qui effectivement seraient de nouvelles données. Nous n'avons pas forcément la nécessité de les examiner ici, mais la question de Driss Berdaï souligne l'intérêt que nous avons sur ces nouvelles technologies et sur la connaissance que nous avons effectivement de l'évolution dès que connaissance sur ces sujets au fil du temps. Merci Driss, parce que c'est effectivement une préoccupation, même si on ne peut pas en tenir compte nécessairement dans cette audition.

Y a-t-il d'autres questions ou interventions ? Je n'en vois pas. C'est sans doute que votre exposé a été aussi clair, je pense.

Sans préjuger en aucune façon de la décision de la CEESP, dire qu'effectivement, cette question de savoir si l'on part de la notion d'efficacité ou si l'on part de la notion d'utilité amène nécessairement à des conséquences sur la façon dont on examine à la fois la cohérence méthodologique et l'analyse d'efficacité. Si nous avons à faire un choix en CEESP, dans un cas ou dans l'autre, nécessairement, cela a effectivement des conséquences sur les réserves mineures, importantes, majeures que nous pourrions y associer, puisqu'il s'agit de deux approches assez différentes, comme le rappelait le chef de projet tout à l'heure, à juste raison.

Je ne vois pas d'autres demandes de prise de parole. De ce fait, je vous remercie sincèrement de votre présentation. Nous allons nous retrouver en CEESP pour examiner ces éléments et en débattre entre nous. Merci à vous.

M. LEIBA.- Merci beaucoup de nous avoir reçus une bonne délibération.

(Guillaume Leiba, Laetitia Rey quittent la séance.)

M. RUSCH.- Nous sommes tous revenus à peu près. Je vois que Sébastien a levé la main.

M. LAZZAROTTO.- Oui, si on peut interagir. J'adore vraiment ces auditions, ça me manque beaucoup, parce que ça vient confirmer ce qu'on a dit précédemment. Ils ne m'ont pas convaincu du tout. Merci au chef de projet de ta question très pertinente à laquelle ils n'ont pas répondu.

Ce qui m'a étonné, mais peut-être pas, c'est qu'ils ont fait référence toujours à cet ancien dossier, et là, j'avais la petite voix de Hassan qui disait « attention, il faut qu'on soit cohérent avec tous les dossiers » Voilà la preuve, elle nous a été servie sur un plateau d'argent. Il faut vraiment que l'on soit très vigilant parce qu'ils font sans cesse ces références. Merci.

M. RUSCH.- Merci Sébastien. C'était effectivement un *leitmotiv* au cours de cette audition, au moins dans leur présentation initiale, sur la référence au premier dossier. C'est pour cela que j'ai redemandé, pour être bien sûr de quel dossier on parlait.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Si vous voulez, on peut peut-être vous présenter rapidement...

M. RUSCH.- Juste avant, Monsieur Marc Bardou a levé la main.

M. BARDOU.- C'est une question, mais on peut la voir plus loin. J'ai une question assez naïve dans ma compréhension du dossier et de l'audition, c'est de savoir quel va être réellement l'impact, étant donné le fait qu'ils ont obtenu une ASMR III dans cette indication. Quel est réellement l'impact attendu de la conclusion de la CEESP sur leur négociation du prix et d'accès au marché ?

M. RUSCH.- Bonne question, Marc.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Je peux essayer de répondre. C'est compliqué. On n'est pas à la place du laboratoire, ni dans leur stratégie ni dans les discussions qu'ils ont éventuellement déjà eues avec le CEPS, puisque ce n'est pas un sujet nouveau. Comme nous l'avons présenté, il y a déjà eu des discussions dans le cadre de la première inscription de ce produit. Maintenant, ils viennent avec des réévaluations, extensions d'indication aux présymptomatiques. C'est difficile, on ne peut pas vraiment savoir quel est le sujet par rapport à ce dont on discute aujourd'hui, c'est-à-dire l'évaluation économique. Je ne peux pas en dire plus que ce que je ne sais.

M. BARDOU.- La dernière petite question juste pour poursuivre, c'est leur argument de dire que c'est une maladie rare. Il y a énormément de contraintes qui font qu'on ne peut pas collecter des données suffisamment robustes, notamment en qualité de vie. Quand on dit qu'il y a une incertitude globale majeure, cela suppose-t-il que l'on considère que l'on aurait pu faire mieux ? Ou ça tient compte aussi du fait qu'étant donné la pathologie, des données disponibles, on a bien conscience qu'on n'aurait pas pu faire mieux, néanmoins on a une incertitude globale majeure,

qu'elle soit liée aux choix méthodologiques ou qu'elle soit liée au type et à la qualité des données collectées.

M. RUSCH.- Je ne sais pas si Alexandre veut répondre ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Merci pour la question. L'incertitude globale majeure qui a été proposée sur ce dossier n'est pas portée uniquement sur la qualité de vie, mais vraiment sur un faisceau de plusieurs points qui étaient relevés dans le dossier, notamment l'estimation aussi de l'efficacité entre les deux produits, entre SPINRAZA et ZOLGENSMA. Mais finalement, on a du mal à quantifier avec la comparaison indirecte qui est proposée. Egalement, on a des hypothèses qui sont faites dans la modélisation, sur la structure du modèle, sur l'histoire naturelle de la pathologie. C'est vraiment toutes les incertitudes qui ont été relevées, qui ne permettent pas de donner un résultat avec fiabilité à la fin, notamment si on revient sur l'estimation de l'efficacité et sur des paramètres finalement trop incertains pour pouvoir se positionner avec une certaine robustesse de résultats. Ce n'est pas que la qualité de vie, ce n'est pas le seul élément qui conduit à cette incertitude globale majeure.

Après, sur la qualité de vie, je ne sais pas cela si le chef de projet voudra rebondir, mais on avait parlé d'éventuellement de *proxy*.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Cela va être présenté tout à l'heure. On va présenter les limites sur les qualités de vie que l'on n'avait pas incluses aujourd'hui, puisque c'était une analyse complémentaire. Ce qu'on vous propose comme présentation, c'est vraiment de vous dérouler les différentes demandes de l'industriel aujourd'hui dans le cadre de cette audition, de voir les propositions que nous vous faisons pour accepter ou refuser ces demandes et sur quels arguments. Après, on pourra voir les conséquences de certaines de ces demandes sur le projet d'avis qui est actuellement en cours. Notamment, vous verrez qu'on reviendra sur le point de l'analyse critique sur les utilités.

La première demande concerne le fait de ne pas qualifier l'analyse coût-utilité d'analyse complémentaire. Cette demande, il nous semble que nous pouvons l'accepter. Cela a plusieurs conséquences dans le projet d'avis et nous allons vous les présenter. L'argumentaire proposé par l'industriel au cours de l'audition fait que nous sommes en mesure d'accepter de considérer que le type d'analyse proposée par l'industriel, qui est qu'il s'agit d'une analyse coût-efficacité en analyse de référence, complétée par une analyse coût-utilité.

Le premier point sur lequel ce choix va avoir un impact et qui est également une seconde demande de l'industriel, est la requalification de la réserve sur le type d'analyse qui était

aujourd'hui une réserve importante et qu'ils demandent de requalifier une réserve mineure. Ils proposent le libellé suivant pour cette réserve qui serait requalifiée en réserve mineure : « le choix d'une analyse coût-efficacité en analyse de référence est critiquable dans un contexte où la qualité de vie est une conséquence importante pour les patients dans la pathologie. »

Sur ce point, effectivement, les échanges que nous avons pu avoir lors de l'audition avec les industriels, et notamment la question qui a été proposée par le chef de projet, a permis de mettre en évidence qu'aujourd'hui, notre analyse sur cette proposition du type d'analyse est que ce type d'analyse proposée n'était pas explicitement développé par l'industriel. Le dossier était confus, tant par la formulation que par ce qui était présenté tout au long du dossier sur la crédibilité des scores d'utilité, sur l'argumentaire pour justifier de retenir en analyse de référence les résultats, coûts-efficacité.

Finalement, si l'on reprend le guide méthodologique, le type d'analyse est un choix structurant, et aujourd'hui, nous sommes face à un choix structurant qui n'est pas conforme aux recommandations méthodologiques, puisque nous sommes bien dans le cadre d'une maladie où la qualité de vie a un impact important. D'ailleurs, il avait été mentionné dans les précédents avis que la qualité de vie était également attendue, et avait un impact important dans la pathologie. C'est pourquoi nous proposons de ne pas accepter cette requalification de la réserve, et de maintenir une réserve importante sur le type d'analyse.

Les conséquences que je présentais tout à l'heure de retenir l'analyse coût-utilité, non pas comme une analyse complémentaire, sont notamment la modification de l'analyse critique des données de qualité de vie dans le dossier. Elles conduisent à une proposition d'une réserve méthodologique, puisqu'en effet sur l'analyse complémentaire, il n'est pas possible de mettre une réserve méthodologique. Nous avons fait le choix, en retenant cette analyse comme une analyse complémentaire, de ne pas mettre de réserve. Enfin, cela entraînera également une modification de la présentation des résultats, comme demandé par l'industriel.

Concernant les données d'utilité introduites, on l'a dit, il n'y avait pas de données collectées dans l'essai clinique, une revue de la littérature à identifier l'étude McMillan, qui est une étude conduite au Canada. Se pose une première limite qui est la transposabilité de cette étude qui évalue la qualité de vie des patients dans un système de soins au Canada à la qualité de vie des patients en France dans un système de santé différent.

Par ailleurs, les désutilités liées aux événements indésirables ne sont pas prises en considération dans l'analyse de référence. Seule une analyse de sensibilité dans la cohorte de patients à trois

copies a été conduite et engendre un impact important, avec une modification des conclusions aboutissant à un RDCR pour SPINRAZA de plusieurs millions. Au regard de ces éléments, nous proposons de mettre une réserve importante sur les scores d'utilité, qui est la réserve suivante : « robustesse des scores d'utilité non assurés étant donné la transposabilité limitée de la source de données retenues et de l'incertitude liée à la non-intégration des utilités associées aux événements indésirables. »

Une cheffe de projet, pour la HAS.- On vous propose de continuer sur l'impact sur l'avis économique, de ne plus considérer cette analyse coût-utilité comme complémentaire sur la présentation des résultats. Initialement, ce qui avait été proposé dans l'avis économique, c'était de joindre les résultats de l'analyse coût-utilité en annexe du dossier, puisqu'étant considéré comme une analyse complémentaire. Du fait de ramener cette analyse coût-utilité comme accompagnant l'analyse coût-efficacité, il est proposé de remonter les résultats de l'analyse coût-utilité dans la section de l'avis économique sur les résultats. Ce sont les deux encadrés en vert. Effectivement, dans la cohorte des deux copies, l'industriel revendiquait une dominance de ZOLGENSMA par rapport à SPINRAZA dans la cohorte des deux copies. Dans la cohorte des trois copies, il revendiquait un RDCR qui était non calculable du fait de la différence minimale entre les deux produits, mais un RDCR qui a été calculé par le SEM. Il vous est proposé de les ajouter dans la section des résultats. Néanmoins, il s'agirait de garder les analyses de sensibilité déterministes, probabilistes et un scénario, de l'analyse coût-utilité en annexe, non pas parce que l'on ne souhaite pas les mettre, mais juste par souci de lisibilité dans l'avis. Cela nécessite de dédoubler tous les tableaux et en termes de lisibilité, cela nous paraissait une meilleure option de les laisser en annexe, par contre de remonter les résultats dans la section appropriée.

Ils ont également été ramenés dans le début de l'avis économique, dans les revendications du laboratoire. J'en profite juste pour compléter parce que c'était un commentaire d'un de nos rapporteurs. Dans les revendications, le laboratoire revendiquait soit des RDCR non calculables dans les analyses coût-efficacité, et dans une des populations, une dominance. Pour les RDCR non calculables, il est proposé d'ajouter que néanmoins, ces RDCR ont été calculés, à la suite des revendications du laboratoire, avec les valeurs de RDCR qui sont associées.

Pour continuer sur les demandes de requalification du laboratoire. Ils demandaient une requalification de réserve importante en mineure sur les traitements ultérieurs qui vous a été présentée. Je ne sais pas s'il faut représenter les arguments du laboratoire. L'une des raisons principales était qu'il n'y avait pas de données permettant de confirmer ces possibilités de retraitement et que cela aurait entraîné trop d'incertitudes de les inclure dans une analyse de sensibilité que l'industriel qualifie comme peu informative.

Ce que l'on vous propose, c'est que c'est un choix méthodologique qui demeure très incertain. On a vu que dans l'analyse, c'étaient les différentiels de coûts qui portent énormément les résultats. On a un impact qui est aujourd'hui inconnu sur ces traitements ultérieurs qui sont non intégrés et non testés dans des analyses de sensibilité. On vous propose de conserver cette réserve importante.

Concernant une autre demande de requalification dans la phase contradictoire qui nous a été envoyée par le laboratoire, cette demande n'était pas explicitement faite par le laboratoire sur la requalification de la réserve sur la durée de traitement de SPINRAZA, d'une réserve importante en mineure. Elle vous a été présentée dans diaporama. C'est pour cela que vous ne la retrouvez pas dans le tableau de la phase contradictoire.

Le laboratoire rappelle que des analyses de sensibilité ont été menées sur ce point. Ils souhaitent une requalification en réserve mineure. On vous propose également de ne pas accepter, dans la mesure où cette durée de traitement du comparateur est un paramètre central de l'évaluation, notamment sur l'estimation des coûts, et qu'une hypothèse a été faite, qui demeure incertaine et qui a un impact probablement important sur les résultats.

Effectivement, deux analyses de sensibilité ont été apportées, mais sans forcément une description détaillée de cette analyse qui est manquante pour pouvoir pleinement analyser les scénarios proposés. On vous propose donc également de conserver cette réserve.

Dernier point, dans la demande de levée d'incertitude globale majeure, l'industriel demande de requalifier cette incertitude globale majeure sous trois points qui sont détaillés dans la phase contradictoire.

Le premier, c'est qu'au regard des commentaires qui ont apporté des conclusions faites dans leur audition, notamment sur les demandes de requalification de réserve, finalement une demande de requalification de trois réserves *in fine*, alors que deux sont mentionnées initialement, mais c'est celle que je vous présentais juste avant sur la durée de traitement de SPINRAZA qui a été ajoutée dans l'audition.

Deuxièmement, l'industriel mentionne que les limites méthodologiques qui sont identifiées et qui ont conduit à des réserves ont été testées dans une analyse de scénario.

Troisièmement, l'industriel mentionne qu'il avait fait un effort pour produire une évaluation économique pertinente dans ce contexte, avec les meilleures données disponibles et que malgré un niveau d'incertitude important, cela ne devrait pas conduire à une incertitude globale majeure

qui priverait tous les acteurs d'un résultat utile à la négociation de prix. Voici les arguments du laboratoire sur cette demande. Toutefois, il nous paraît que la levée de cette incertitude globale majeure ne soit pas forcément acceptable au vu de tous les éléments présentés.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- On voulait revenir sur un point particulier. Ici, on vous projette les différentes raisons qui peuvent conduire, sur un projet d'avis, à parler d'incertitude globale majeure. Dans notre situation, on a plusieurs éléments qui permettent vraiment d'appuyer, finalement qu'on se retrouve dans plusieurs de ces quatre situations qui sont présentées ici. Le principal étant qu'aujourd'hui, les réserves importantes de ce dossier concernent plusieurs aspects.

Elle concerne à la fois l'efficacité des traitements, à la fois les données de qualité de vie, à la fois la structure du modèle qui est remise en question et sa capacité à modéliser correctement l'évolution de la maladie. Enfin, les deux réserves sur les durées de traitement et les traitements ultérieurs, comme l'a dit l'autre cheffe de projet, ont un impact directement sur les coûts. Ici, on est vraiment sur l'estimation de certains paramètres clés qui sont trop incertains, et qui conduisent à des résultats instables, même si on se retrouve dans d'autres définitions de cette incertitude globale majeure. On voulait bien préciser avec vous, que ce n'était pas un cumul de réserves importantes qui aujourd'hui entraînait l'incertitude globale majeure, mais vraiment le fait qu'on soit sur des paramètres clés, puisqu'on est sur l'efficacité, les coûts, les données de qualité de vie et la structure du modèle.

Voilà un petit récapitulatif des demandes de l'industriel au cours de cette audition et de nos propositions.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Juste une petite précision pour Fanny qui nous proposait une modification d'une réserve sur le type d'analyse qui effectivement nous paraissait pertinente à intégrer.

Il y a un paragraphe également dans la conclusion. Je ne sais pas si vous voulez que l'on projette le projet d'avis après. Il y a parfois des petites reformulations qui ont été apportées dans la conclusion pour être cohérent avec le fait de ne plus considérer l'analyse coût-utilité comme une analyse complémentaire et pour être homogène sur la proposition de projet d'avis.

M. RUSCH.- Merci. Ce qui revient à souligner que si on allait dans le sens de l'industriel qui serait de prendre en compte l'ACU, non pas en complément, mais en accompagnement, cela ne changerait pas nécessairement, au vu des éléments présentés sur cette diapositive, la réserve majeure au regard de l'incertitude globale. C'est bien cela ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Dans le dossier, il n'y a pas de réserve majeure qui est proposée. Il y a des réserves importantes, et c'est une réserve importante qui a été ajoutée sur les utilités par rapport à ce qui a été présenté précédemment. On ne proposait pas de réserve importante puisque c'était une analyse complémentaire, c'est ce qui est mentionné dans notre doctrine. Mais du fait de la ramener en accompagnement de l'analyse coût-efficacité de l'analyse de référence, du coup, il a été proposé d'ajouter cette réserve importante. Mais effectivement, cela ne change pas la proposition d'incertitude globale majeure du dossier.

M. RUSCH.- Si vous en êtes d'accord, peut-être que l'on peut présenter le projet d'avis définitif.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Là, c'était la remarque de tout à l'heure sur les revendications de bien distinguer ce que le laboratoire a revendiqué et d'y associer la phrase, avec les RDCR qui sont calculés. Effectivement, vous retrouvez bien ici en année de vie, en euro par année de vie gagnée et en euros par QALY, les deux sont remontés à la demande du laboratoire.

Sur le type d'analyse, Fanny, vous mentionniez de bien ajouter « complété par une analyse coût-utilité » pour que ce soit lisible à la lecture du dossier. On a ajouté « complété par une analyse coût-utilisé », dans le type de réserve, et l'intégration de la réserve sur la qualité de vie.

En termes de modification, ensuite, dans la structure de la conclusion, effectivement, on avait mentionné au départ l'absence de prise en compte de la qualité de vie en analyse de référence que l'on a modifiée. Merci également, Fanny, pour votre commentaire. C'est pour être homogène, cohérent avec le projet d'avis.

L'ajout d'une partie sur les scores d'utilité dans la conclusion, en précisant bien que dans l'analyse principale, l'industriel complète l'analyse coût-efficacité et revenu en analyse de référence par une analyse coût-utilité, ensuite, un petit paragraphe sur la réserve qui était proposée sur les utilités.

M^{me} MONMOUSSEAU.- Sur les termes employés, on réutilise le verbe « complété ». Ne faudrait-il pas mettre accompagne ou assorti ?

M. RUSCH.- Accompagné, je pense.

Un chef de projet, pour la HAS.- Pour éviter l'amalgame.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- On se le note et on homogénéisera partout.

Sur l'impact budgétaire, il n'est pas proposé d'y apporter des modifications.

Ensuite, dans la dernière partie de conclusion, pas forcément non plus de modifications, ni dans les données complémentaires.

Dans l'analyse critique, il a été ajouté la partie sur les utilités, et on a modifié effectivement « complété ».

Peut-être pour vous présenter la présentation des résultats, avec la partie sur les années de vie gagnées, et en dessous y ajouter les résultats de l'analyse coût-utilité, donc rajouter ce tableau, et pareil pour la cohorte avec les deux copies du gène.

M. RUSCH.- D'accord. On a couvert l'ensemble des questions ?

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Oui, pour nous, dans ce que l'on voulait vous partager, mais je ne sais pas si vous avez des commentaires ou des objections particulières sur les propositions.

M. RUSCH.- Sachant qu'à mon sens, il y a deux décisions à prendre, ou une. Une première décision, c'est de savoir si on va dans le sens de l'industriel pour considérer que l'aspect coût-utilité accompagne coût-efficacité et donc rentre dans l'analyse de référence. Dans ce cas, si c'est notre décision, c'est le fait de valider l'ensemble des modifications qui ont été apportées ici.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Exactement.

M. RUSCH.- Je vois que le chef de projet a levé la main.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est juste une précision, Emmanuel, merci. C'est par rapport à ta question tout à l'heure, la question sur l'utilité représente-t-elle l'élément central ? La réponse a été claire et bien structurée par les cheffes de projet. Ici, il y a un faisceau d'éléments, pour vous donner un élément qualitatif. Parce que souvent, au sein de la CEESP, c'est très légitime, on pose la question sur les maladies rares, sur des pathologies où on a des contraintes. J'aurais aimé vous rappeler qu'il y avait un travail conséquent qui a été fait par les cheffes de projet, quand on a regardé la sémantique du modèle en discutant avec l'expert de la CT. On a essayé de voir le modèle dans tous les sens, ces états de santé, et on a trouvé plein de choses qui ne permettent pas d'assurer la reproductibilité des définitions des états de santé. D'où la question d'incertitude majeure globale, qui n'est pas liée forcément à la qualité de vie, mais liée à la structure du modèle présenté tout à l'heure par la cheffe de projet. C'est un élément très important qui explique l'interdépendance entre tous ces éléments d'efficacité et de la qualité de vie.

En plus, autre élément, on a une étude de réévaluation. On n'a pas de nouvelle étude. Ce n'est pas la première fois que l'on présente le dossier. Du coup, il y a un certain recul qui peut interroger sur la possibilité d'aller un peu plus loin par rapport à la primo-inscription.

Voilà ces deux éléments qualitatifs que j'ai voulu ajouter pour compléter l'analyse quantitative très claire qui a été présentée par mes collègues. Merci.

M. RUSCH.- Merci beaucoup. Sandrine Loubière.

M^{me} LOUBIERE.- C'était juste pour répondre à votre question, Emmanuel, pour dire qu'effectivement, j'étais d'accord avec les choix qui ont été proposés par les deux chefs de projet. Dans mes souvenirs, il y avait une diapositive où vous aviez laissé la possibilité, avec un point d'interrogation, sur le fait de maintenir une réserve mineure, sur justement le choix structurant de mettre une ACE en avant. Je pense qu'il faut garder la réserve telle qu'elle était proposée, c'est-à-dire importante. Pour le reste, tout est bon pour moi.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Merci.

M. RUSCH.- Merci Sandrine. Myriam Le Goff.

M^{me} LE GOFF-PRONOST.- Bonjour. Je revenais juste sur la question de l'analyse de sensibilité. Si on met l'analyse coût-utilité, je ne sais pas comment le dire, mais au même niveau que l'analyse coût-efficacité, je pensais que ce serait tout de même important de le mettre aussi au même niveau en annexe. J'ai bien compris que c'était une question de présentation, mais je me posais la question. Je pense que si on la met au même niveau, l'analyse de sensibilité me paraît importante, peut-être que ce n'est pas assez abouti.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Non, en fait, pour les résultats, c'est bien mis au même niveau que l'analyse coût-efficacité. C'est effectivement ici où on a laissé que les analyses de sensibilité qu'en année de vie. Mais effectivement, si vous souhaitez les ajouter également ici, c'est faisable.

M^{me} LE GOFF-PRONOST.- C'est juste à savoir quel niveau on positionne les choses, mais c'est la question qui est posée depuis le début.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- On peut très bien, les remonter également ici, si l'on souhaite remonter l'entièreté des résultats de l'analyse coût-utilité.

M. RUSCH.- Il me semble, oui.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Très bien, donc on le fera. Je ne vais peut-être pas le faire en direct, parce que j'ai peur que cela fasse sauter le document Word, mais ce sera fait.

M^{me} LE GOFF-PRONOST.- Merci.

M. RUSCH.- Y a-t-il d'autres demandes de parole ? Je n'en vois pas. Il faut que l'on vote, me semble-t-il, sauf si le SEM me dit que je me trompe. Vote-on en deux temps ? C'est-à-dire vote-on sur le fait d'intégrer l'analyse utilité, de la rehausser. Je suis comme Sandrine ou comme Michel, je ne sais pas comment le dire exactement, mais avec une analyse coût-utilité qui accompagne l'analyse coût-efficacité. Peut-être qu'on peut commencer par ce vote. Ou on va d'emblée, s'il n'y a pas de commentaire, sur le fait d'accepter l'avis tel qu'il a été modifié, qui intègre cette transformation ?

M. BEAUFILS, pour la HAS.- On peut voter directement sur l'ensemble, sauf si contre-indication, et que quelqu'un ne souhaite pas le faire.

M. RUSCH.- Y a-t-il des personnes qui souhaiteraient un vote sur le premier vote ? S'il n'y en a pas, je vous propose de voter sur l'avis tel qu'il a été modifié et qu'il vous a été présenté.

Je vais laisser Samantha opérer.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultat du vote :

M^{me} FERNANDES, pour la HAS.- Ça fait 21 favorable.

M. RUSCH.- Merci beaucoup.